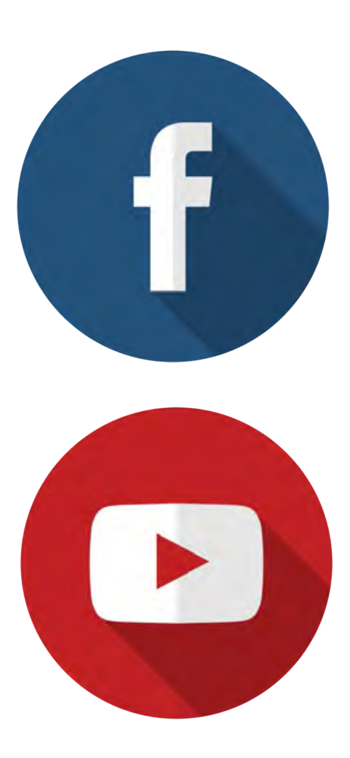
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







Physiologie des synapses

1 – Introduction :

Définition de la synapse **:** c'est une zone de contact intercellulaire où s'effectue le transfert d'information.
Le complexe synaptique est constitué de trois parties :
Un élément pré-synaptique : qui est toujours une cellule nerveuse.
Un élément post-synaptique : qui peut être soit une cellule nerveuse (SNC) soit un effecteur (SNP – muscle ou glande)
Un espace synaptique ou fente synaptique.

1 - 1 Classification des synapses

1 - 1 - 1 - Selon le mode de fonctionnement :

Synapses chimiques :
Une substance chimique (**neurotransmetteur ou neuromédiateur**) est libérée par la fibre nerveuse pré-synaptique ; elle diffuse dans l'espace synaptique et se fixe sur les récepteurs localisés au niveau de la membrane post-synaptique pour modifier son excitabilité.
La transmission est **unidirectionnelle** (de l'élément présynaptique l'élément postsynaptique)
Synapses électriques :
Les interactions sont de nature purement électrique : les variations du potentiel de membrane d'un neurone se transmettent directement à un autre neurone.
La transmission est **bidirectionnelle.**

1 - 1 - 2 - Selon la nature de l'élément post-synaptique: au niveau des synapses chimiques:

-Une synapse neuro-neuronale: SNC axo-somatique, axo-dendritique, axo-axonique et dendro-dendritique.
-Une synapse neuro-effectrice: SNP muscle striée squelettique ou cardiaque – muscle lisse – glande.

1 - 1 - 3 - Selon l'effet sur la membrane post-synaptique : synapse neuro-neuronal

Synapses excitatrices : une **dépolarisation** de la membrane post-synaptique.
Synapses inhibitrices : une **hyperpolarisation**.

1 - 1 - 4 - Selon la nature du médiateur chimique libéré :

Synapses cholinergiques, glutamatergiques, gabaergiques, dopaminergiques, peptidergiques...

2 - Physiologie des synapses électriques :

Elles sont rares dans le règne animal (mais présentes même chez les mammifères)
Elles sont présentes au niveau : du **SNC** et du **SNP** – des cellules de la rétine – des cellules de l'oreille interne des - cellules myocardiques – des fibres musculaires lisses– des cellules non excitables (épithéliales et autres).

2 - 1 - Le plan morphologique :

Un espace synaptique très réduit : **2-3 nm**
La présence des jonctions communicantes (**gap junctions**) qui font communiquer les cytoplasmes des 2 C.

Chaque canal est formé de deux **hémi-canaux (connexons**) en continuité
Chaque **connexon** appartenant à une cellule, et est formé de **six molécules de connexine** disposées autour du canal central (qui s'ouvre et se ferme).
Il existe plusieurs types de connexines distinguées en fonction de leur poids moléculaire en kilo-daltons.

2 - 2 - Le plan fonctionnel :

- Les courants ioniques(les ions) passent d'une cellule à l'autre en empruntant les gaps junctions.
- Les deux cellules d'une synapse électrique sont couplées de façon **électronique (les courants locaux)**
- Les modifications du potentiel de membrane d'un neurone passent à l'autre avec **une atténuation.**
- La transmission est **très rapide** (délai synaptique négligeable) et **bidirectionnelle.**

Importance fonctionnelle des synapses électriques :

- synchroniser l'activité d'une population de neurones (très rapides et très fiables) qui s'observe également pour des variations infraliminaires du potentiel de membrane.
- **Une hyper-synchronisation** ==pathologie (cas des épilepsies).

Les gap junctions :

- Elles sont perméables aux: **ions, ATP, AMPc, IP3**
- Ces substances peuvent modifier l'excitabilité neuronale.
- Elles sont contrôlées par: **Potentiel de membrane, PH et Ca^{2+} intracellulaires.**

3 - Physiologie des synapses chimiques :

Les synapses chimiques sont les plus fréquentes au niveau du SNC.

3 - 1 - Le plan morphologique :

- Une terminaison nerveuse pré-synaptique renfermant des **vésicules synaptiques**
- Un espace ou fente synaptique (**100 nm**)
- Une membrane post-synaptique renfermant des **récepteurs** sur lesquelles se fixent les neurotransmetteurs.
- **Un épaississement** (symétrique ou asymétrique) des membranes pré et post-synaptiques :

3 - 2 - Le plan fonctionnel :

- Implique un neurotransmetteur synthétisé, stocké puis libéré lors de la dépolarisation de la terminaison pré-synaptique.
- Cette libération est déclenchée par une entrée du Ca^{2+} dans la terminaison pré-synaptique.
- Le neurotransmetteur diffuse dans l'espace synaptique puis se fixe sur des récepteurs spécifiques localisés sur la membrane post-synaptique.

•Le récepteur activé induit une modification de l'excitabilité du neurone post-synaptique dans le sens : d'une dépolarisation => synapse excitatrice ou d'une hyperpolarisation => synapse inhibitrice.

- Il existe un **délai synaptique** (**1 à 2ms**) entre la dépolarisation pré-synaptique et la réponse de la membrane post-synaptique.
- Des mécanismes interviennent pour mettre fin à l'action du médiateur

Critères d'identification du neurotransmetteur :

- **Synthèse:** présente dans la ter pré-synaptique ainsi que l'équipement enzymatique nécessaire à sa synthèse
- **Libération**: Être libéré lors de l'activation de la terminaison pré-synaptique et suite à une entrée du Ca^{2+}.
- **Identité des effets:** Agir sur la membrane post-synaptique en induisant des effets similaires (stimuler ou inhiber) à ceux produits par la stimulation pré-synaptique.
- Des mécanismes doivent exister pour mettre fin à son action : diffusion – dégradation enzymatique – recapture au niveau présynaptique (systèmes de **co-transport** avec les ions **Na^{+}** et **Ca^{2+}**)

Sur le plan pharmacologique : les substances qui facilitent ou inhibent de façon compétitive les effets de la stimulation pré-synaptique doivent avoir les mêmes effets sur l'action de l'administration du médiateur.

On peut les subdiviser en deux grands groupes :

- Les neurotransmetteurs classiques: synthétisés dans la terminaison pré synaptique

- **L'acétylcholine :** JNM et SNC
- **Les monoamines :** noradrénaline – adrénaline – dopamine – sérotonine.
- **Les acides aminés :** glutamate – aspartate – GABA – Glycine.

- Les autres neurotransmetteurs :

- **Les peptides :** ils dérivent de propeptides synthétisés au niveau du corps cellulaire puis transportés jusqu'au niveau de la terminaison avec un transport orthograde rapide durant lequel le propeptide subit un clivage.
- **Le NO (oxyde nitrique)**

La jonction neuromusculaire:

- Définition : la zone de contact entre la terminaison nerveuse (**axone du motoneurone α)** et la fibre musculaire qu'elle innerve (**plaque motrice**)

- Expérience de Claude Bernard : curarisation d'une préparation nerf muscle

1)- Témoin : il a stimulé électriquement le nerf et il a obtenu une réponse (contraction musculaire) après un certain délai qui correspond au **temps de propagation du PA + le délai synaptique.**
Il a stimulé directement le muscle et il a obtenu une réponse musculaire directe.

2)-curare au niveau du nerf ou muscle==pas de modification par rapport au témoin

3)- le curare au niveau de la JNM, la stimulation du nerf n'a pas engendré de réponse alors que la stimulation du muscle a engendré une réponse.

=> **Le curare bloque la transmission au niveau de la JNM**. :D

- Structure de la JNM :

- L'élément pré-synaptique : formé par la terminaison nerveuse de l'axone du motoneurone α. À l'approche de la plaque motrice l'axone **perd sa gaine de myéline** et se divise en plusieurs ramifications, chacune forme à son extrémité de multiples **boutons synaptiques**.
Ces terminaisons renferment de nombreuses vésicules et mitochondries.

- L'élément post-synaptique : formé par la membrane de la fibre musculaire qui présente de nombreux replis **(appareil sous-neural de Couteau) :** Au sommet des crêtes de ces replis se concentrent les récepteurs à acétylcholine, et au niveau de la base on trouve les canaux sodiques voltage dépendant.

- La fente synaptique: occupée par la membrane basale, au sein duquel se trouve l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine (Acétylcholinestérase).

Transmission au niveau de la JNM :

Phénomènes pré-synaptiques :

L'acétylcholine :

1- **Synthèse :** l'Ach est synthétisé dans le cytosol au niveau de la terminaison nerveuse pré-synaptique à partir de **l'acétyleCoA** et de **la choline** par **la choline acétyle transférase (CHAT)** produite dans le corps cellulaire
2- **Stockage :** dans des vésicules synaptiques initialement formées dans le corps cellulaire du motoneurone α à partir du réseau transgolgien puis apportées la terminaison de l'axone.
3- **L'exocytose :** commandée par le Calcium

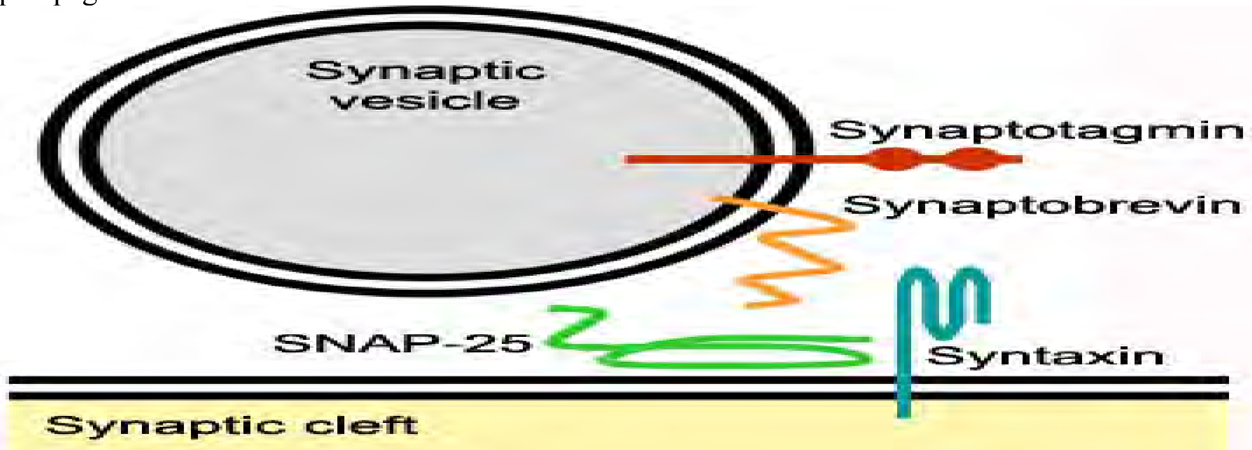
Rôle du Ca^{2+} dans la sécrétion :

- milieu extracellulaire dépourvu de Calcium==la dépolarisation pré-synaptique n'induit pas de potentiel post synaptique musculaire.
- L'injection **d'aquarine** (**fluorochrome se fixant sur le Ca^{2+}**) == entrée d'ions Calcium juste après le PA pré-synaptique mais avant le potentiel post-synaptique.
- **chélateurs rapides du Ca^{2+} (fixent et bloquent le Ca^{2+})** prévient l'apparition du potentiel post-synaptique.
- une micro-injection du Calcium dans la terminaison pré-synaptique déclenche la libération de l'Ach en l'absence même du PA pré-synaptique.
- **cadmium** (**bloque les canaux calciques**) ==l'absence du courant calcique =>présence des canaux calciques voltage dépendant au sein de la membrane pré-synaptique.
- **Donc l'arrivée d'un PA** au niveau de la terminaison pré-synaptique induit une ouverture très rapide des canaux **calciques voltage-dépendants (de types P/Q et N)** d'où une élévation importante et localisée de la concentration du Ca^{2+} au niveau des **micro-domaines** (au voisinage immédiat des canaux calcium)

Mécanisme moléculaire de l'exocytose :

- L'augmentation de la concentration du Ca^{2+} == activation de **la synaptotagmine vésiculaire la synaptobrévine vésiculaire, la syntaxine membranaire et le complexe SNAR SNAP25==** provoquant l'arrimage des vésicules synaptiques remplies d'Ach, la fusion des membranes vésiculaire et plasmique et libération par exocytose de l'Ach dans l'espace synaptique.

ᵜ Une fois l'exocytose terminée, le calcium intracellulaire diminuera rapidement grâce au pompage actif



Libération quantique du neurotransmetteur :

-**Katz** a enregistré en l'absence de toute stimulation pré-synaptique des dépolarisations spontanées de faible amplitude (**0.5 à 1mV**): il s'agit de **PPM miniatures** qui sont bloqués par le curare.
- un **PPMm** est dû à l'action du contenu en acétylcholine d'une seule vésicule synaptique (un **quantum**)
- **PPM** ==la somme d'un nombre entier de PPMm due à la libération synchrone d'un grand nombre de vésicules synaptique (**20 à 200 quanta**).

4- dégradation : l'acétylcholine estérase en **choline + acide acétique**,
La choline est recaptée grâce à des transporteurs actifs.

L'éserine: effet anticholinesterasique== inhibiteur de l'Ach estérase.

Phénomènes post-synaptiques : depuis la fixation de l'Ach jusqu'à sa dégradation

Post potentiel de plaque motrice (PPM) :

Caractéristiques du PPM :

C'est un potentiel **local graduable** dont amplitude croit en fonction de l'intensité de la stimulation et décroît rapidement dès qu'on s'éloigne de la plaque motrice. (amplitude 20à40 mV durée 10 ms)

la JNM est fiable: PA présynaptique== PPM suparliminaire== PA musculaire

Mécanisme ionique à l'origine du PPM :

ouverture des **canaux chémo-dépendants** suite à la fixation de **2** molécules d'Ach== modification de la perméabilité de la membrane post-synaptique==entrée de Na^+ et sortie de K^+ simultanément=> La dépolarisation résulte du fait qu'il y ait plus d'ions Na^+ qui entrent que d'ions K^+ qui sortent

Le récepteur de l'Ach(cholinergique) nicotinique

Au niveau de la JNM le récepteur à l'Ach est dit récepteur nicotinique (car il est active également par la nicotine)

_ Beaucoup plus large que les canaux voltage-dépendants.
_ Il présente 5 sous-unités : **2α (site de fixation de l'Ach), 1β, 1γ, 1δ (delta)**
_ Chaque sous-unité comprend 4 domaines transmembranaires hydrophobes : **M1, M2, M3, M4.**
_ Pas bloqués par la **tétrodotoxine**

Nicotine: agoniste -à faible dose: cholinemimetique=stimule
-à forte dose: effet bloquant

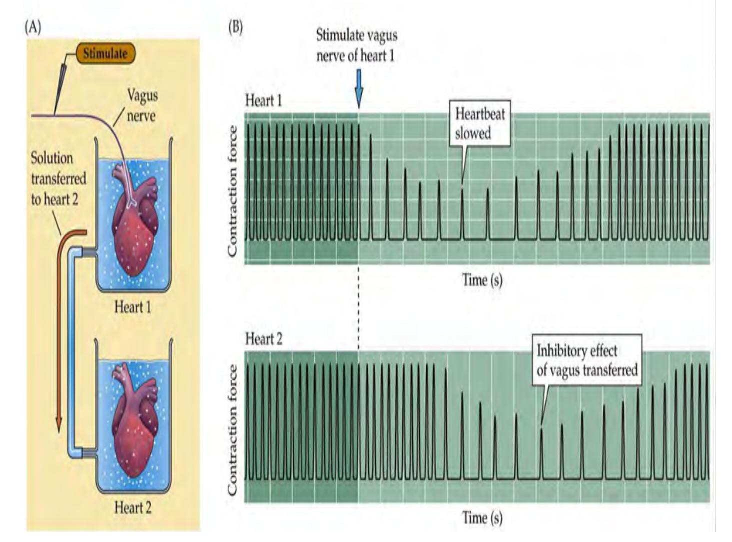
Curare: antagoniste= effet bloquant

Courant unitaire du récepteur à l'Ach :

Le courant induit par l'activation d'un seul récepteur a été étudié en utilisant la méthode du **Patch-clamp**.

Synapses neuro-neuronales : Dans le SNC

Expérience de Loewi



-Stimulation du premier cœur par le nerf vague ce qui entraîne un ralentissement de la Fréquence cardique.
-Perfusion du deuxième cœur par le liquide de Ringer qui provient du premier ce qui entraîne le ralentissement de la fréquence cardiaque du second cœur
-Conclusions :

- Une substance libérée par le 1ier cœur suite à la stimulation du nerf vague a le même effet que la stimulation du nerf
- Mise en évidence de la transmission synaptique par un médiateur chimique

Les synapses neuro-neuronales sont caractérisées par l'existence d'un grand nombre de médiateurs chimiques

La réponse dépend donc de : **le neurotransmetteur** et **le récepteur**

Les sites de libération des NT = zones actives ; la région de l'élément postsynaptique contenant les récepteurs = densité postsynaptique (les zones actives et la densité ps sont plus importantes au niveau des synapses excitatrices).

La machinerie impliquée dans la synthèse de ces neuromédiateurs diffère dans: le lieu de synthèse, la taille des vésicules, le transporteur vésiculaire mis en jeu... etc.

(((Les phénomènes pré-synaptiques sont identiques à ceux de la JNM)))

Phénomènes électrophysiologiques :

Les PPSE :

-mis en évidence par **ECCLES** au niveau des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière du chat

-des potentiels locaux et ne se propagent qu'électroniquement

-des potentiels graduables: leur amplitude croît en fonction de l'intensité de stimulation et lorsqu'elle dépasse un niveau critique (seuil) elle donne naissance à un PA donc ils n'obéissent pas à **la loi du tout ou rien.**

-des potentiels sommables: Ils ne présentent **pas de période réfractaire**

-Les PPSE sont des potentiels **plus durables que les potentiels d'action** ils **s'établissent rapidement** ensuite ils **disparaissent progressivement d'une façon exponentielle.** (le PPSE présente 2 phases de durée inégales: une phase de montée de 1-1,5ms ; une phase de décroissance plus lente)

-Délai synaptique **0.3-0.5 ms** (1seule synapse)

Les PPSI :

Potentiels **locaux graduables sommables**

-La latence du PPSI est de **1 ms** : Il y a présence d'un **interneurone**

-Le PPSI présente une durée de la phase descendante brève par rapport à celle du PPSE.

Mécanismes ioniques:

PPSE: entrée de **Na+** sortie de **K+** simultanément==depolarisation (les récepteurs ne sont pas bloqués par le **TTX**)

PPSI: entrée de **Cl-** ==hyperpolarisation (les récepteurs ne sont pas bloqués par le **TEA**)

_l'ion entre/sort jusqu'a atteindre son équilibre ionique.

-les canaux ne sont pas voltages dependants mais chemodependants(plus larges que les autres)

Intégration synaptique :

Le fait que la plupart des neurones sont innervés par des milliers de synapses et que les PPSE produits par chacune d'elles peuvent se sommer dans l'espace et dans le temps fait que les synapses peuvent induire un potentiel d'action.

La sommation se fait au niveau du **cone d'implatation=segment initial de l'axone**

Si la somme des PPSE et PPSI donne une dépolarisation d'amplitude suffisante pour faire franchir le seuil, la cellule post-synaptique émettra un PA.

Si c'est l'inhibition qui l'emporte, elle demeurerasilencieuse.

Sommation temporelle : Représente l'addition des PPSE générés au niveau de la même synapse à un intervalle de temps compris entre 5 et 15 ms.
Sommation spatiale : Addition des PPSE générés simultanément au niveau de plusieurs synapses du même neurone c'est une sommation linéaire et géométrique.

Récepteurs post-synaptiques :

Récepteurs ionotropiques :

_canaux ioniques activés par un ligand.
_Multimères de 4 ou 5 s/u protéiques
_des effets post-synaptiques **brefs.**
_Il peut s'agir de PPSE ou PPSI.

Récepteurs métabotropiques :

_récepteurs couplés à une protéine G.
- l'activation de ces canaux se fait par l'intermédiaire d'une protéine G qui agit soit directement sur le canal ou en activant d'autres protéines.
- des réponses plus **lentes**

Systèmes neurochimiques du SNC:

Systèmes cholinergiques :

- **Système nerveux périphérique :** JNM + SNV
- **Système nerveux central :** rôle de l'Ach dans la mémoire (maladie d'Alzheimer)

_les récepteurs cholinergiques:
Récepteur nicotinique: ionotrope (inhibé par le curare)
Récepteur muscarinique: métabotrope (au niveau des muscles lisses et muscle strié cardiaque , inhibé par l'atropine)

Glutamate: neurotransmetteur habituel des neurones excitatrices
récepteur: ionotropique = canal cationique (2 Types de récepteurs ionotropiques NMDA : perméable au Na+, K+, et Ca+2 (activé par le NMDA (N methyl D aspartate) ;NonNMDA : perméable au Na+, K+ (activé par le kainate))

GABA, glycine: NT habituel des neurones inhibiteurs
récepteur: ionotropique= canal de chlore (les benzodiazépines et les barbituriques qui sont 2 classes importantes de médicaments, peuvent activer les récepteurs GABAergiques
métabotropique

Phénomène de plasticité :

Les connexions synaptiques se modifient en permanence
potentialisation à long-terme :renforcement des jonctions neuro-neuronales par (creation de nouvelles synapses_ajout des recepteurs du NT_ rendement des récepteurs du NT plus permeables) suite a des hautes fréqueces du PA pré-synaptiques (hippocampe==mémoire apprentissage)
dépression à long-terme: affaiblissement des jonctions neuro-neuronales par (internalisation des récepteurs du NT) suite a des basses fréquences du PA pré-synaptique (cellules de Pukinje)

Phénomenes de facilitation et antifacilitation:

facilitation: une stimulation conditionnante facilite l'action excitatrices des autres messages (le potentiel de la membrane est plus près du seuil)
anti facilitation: une stimulation conditionnante diminue le pouvoir de réponse

APPLICATION CLINIQUE

-SYNDROME DE LAMBERT EATON :

_ affection auto immune acquise
_**auto anticorps** contre les canaux **Ca++ voltage dependants** presynaptiques de la JNM
– un **INCREMENT** à l'EMG et fatigabililé cliniquement

_ traite par **3-4 Diaminopyridine** qui prolonge la durée du PA presynaptique en inhibant la sortie du K+

-LE BOTULISME:

_ lie a la consommation d'un aliment (conserves non stérilisés) contamine par la **toxine botulique** liberee par le bacille botulique (bacterie anaerobie) lors de sa lyse.

_Caracterise par une faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie causant la mort par atteinte des muscles respiratoires.

_En clivant certaine categorie de proteine comme la **synaptobrevine**, la toxine botulique bloque la liberation de l'Ach au niveau de la JNM

MYASTHENIE :

_**auto anticorps** contre **les recepteurs à Ach** de la plaque motrice:

_caractérisée cliniquement par une fatigabilite et à l'EMG un **DECREMENT**.

_Traitement on utilise des inhibiteurs de l'Acetylcholinesterase: **eserine**

• MALADIES HEREDITAIRES : SYNDROMES MYASTHENIQUES CONGENITAUX

Ils ne sont pas auto-immumes mais on a des mutations des éléments pre ou postsynaptiques de la JNM.